Ueber die Wirkung des Narceïnphenylhydrazons.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 23. FEBRUAR 1894

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Walter Wendel

aus Potsdam.

OPPONENTEN: Herr Dr. med. Schultze.
„ cand. med. Drewke.
„ cand. med. Ruth.

BERLIN

C. VOGT'S BUCHDRUCKEREI (E. EBERING).

Linkstrasse 16.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535723_0054

Seinen teuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

vom Verfasser.

Das Narceïn, welches im Jahre 1832 von Pelletier als Alkaloid des Opiums dargestellt wurde, gab in der Wissenschaft zu vielen widersprechenden Angaben Anlass. Nachdem schon der Entdecker eine Formel aufgestellt, fand Anderson die Zusammensetzung

$$C_{23}\ H_{29}\ NO_9 + 2H_2O.$$

Diese Formel wurde von mehreren Forschern bestätigt, von anderen jedoch verworfen. In neuester Zeit gelang es Freund,[1] Klarheit über die Zusammensetzung zu verbreiten und als Formel für dieselbe

$$C_{23}\ H_{27}\ NO_8$$

also eine um ein Molekül Wasser ärmere Verbindung, festzustellen.

Ebensosehr als die chemischen Angaben schwankten die Berichte über die physiologische Wirkung der Substanz. Claude Bernard, welcher sie zuerst untersuchte, gab an, dass das Narceïn dem Morphin in seiner Wirkung nahe stehe. Es sollte einen ruhigeren Schlaf als dieses bewirken und seltener Schwindel, Kopfschmerz und Verdauungsstörungen hinterlassen. Vor etwa 10 Jahren stellte dann Schröder[2] nähere Versuche über die Narceïn-Wirkung an. Er konnte die Ergebnisse von Claude Bernard nicht bestätigen, sondern stellte eine völlige Wirkungslosigkeit des reinen Nar-

---

[1] In einer Mitteilung aus der chem. Abt. des pharmakolog. Instituts zu Berlin, erschienen in Liebig's Annalen der Chemie, Band 277, p. 20 sqq.

[2] Archiv f. exper. Patholog. u. Pharmakol. 1883, 132.

ceïns fest. Die Frage schien damit abgethan, als sie durch Demme, den verstorbenen Berner Pharmakologen und Kinderarzt, aufs neue ins Leben gerufen wurde. Dieser beschäftigte sich mit dem Narceïnnatrium, erhielt narkotisierende und antispasmodische Wirkung und führte auf Grund dieser Ergebnisse das Narceïnnatrium unter dem Namen „Antispasmin“ in den Arzneischatz ein. Diese Versuche wurden im hiesigen pharmakologischen Institut von Dr. Langgaard kontrolliert, konnten aber in ihren Ergebnissen nicht bestätigt werden.

Nachdem nun Freunds grundlegende Arbeit über die Zusammensetzung des Narceïns erschienen und von demselben Autor viele Substitutionsprodukte dieser Substanz dargestellt waren, war es von Interesse, zu entscheiden, ob überhaupt einige von diesen aus Narceinum purissimum [1] hergestellte Substanzen differente Wirkungen zeigten. Wiederum beschäftigte sich Dr. Langgaard mit dieser Frage. Er untersuchte unter anderem den Methyl- und Aethyl-Ester des Narceïns und konstatierte, dass diese Substanzen im Gegensatz zum Narceïn eine Wirkung zeigten. Die Ergebnisse dieser Arbeiten harren noch der Veröffentlichung.

Ich unterzog mich der Aufgabe, das von Freund hergestellte

Narceïnphenylhydrazonanhydridchlorhydrat $C_{29}H_{31}N_3O_6HCl$

auf seine physiologische Wirksamkeit zu untersuchen. Dieses stellt ein Pulver von mikroskopisch kleinen, schwach gelblich gefärbten, langgestreckten, sechsseitigen Säulen dar, welche zwischen 165 und 170° schmelzen. Dadurch, dass das Salz zur Reinigung mehrmals umkristallisiert wurde, stieg der Schmelzpunkt auf 175—176°. Die Substanz ist in kaltem Wasser fast garnicht, in auf Körpertemperatur erwärmtem Wasser nur bis etwa zu 2 % mit gelber Farbe löslich. Die Lösung hält sich nicht lange, schon

[1] Aus der Fabrik von E. Merck in Darmstadt.

innerhalb weniger Stunden fallen aus ihr schöne, regelmässige, stechapfelförmige Kristalle aus. Daher musste die Lösung zu jedem Versuche frisch bereitet werden. Die Substanz gelangte zur Feststellung ihrer Wirksamkeit auf Warm- und Kaltblüter bei Fröschen und Kaninchen zur Anwendung. Es sei mir bei der folgenden Darstellung der Versuche und ihrer Resultate gestattet, der Kürze wegen den Namen „Narceïnhydrazon“ für das Narceïnphenylhydrazonanhydridchlorhydrat zu gebrauchen.

Die allgemeinen Einwirkungen des Narceïnhydrazons wurden zunächst am Frosch geprüft. Hier brachte eine Dosis von 0,01 g, subkutan injiciert, fast gar keine äussere Anzeichen einer giftigen Wirkung hervor. Das Tier bewahrte seinen natürlichen Sitz und sein normales Verhalten, es besass vollkommen die Fähigkeit sich zu bewegen, doch fiel auf, dass spontane Bewegungen fast gar nicht unternommen wurden. Auf chemische und mechanische Reize machte es Abwehr und Fluchtbewegungen, dieselben waren jedoch schlaffer und apathischer und wurden erst durch grössere Reize hervorgerufen, als dies normal geschah.

Dosen von 0,02 g dagegen führten zu ausgesprochenen Vergiftungserscheinungen. Schon zehn Minuten nach der Injektion machen sich diese bemerkbar. Der Frosch macht bei Berührungen keine Anstalten zur Flucht, streckt man seine hinteren Extremitäten, so zieht er sie erst nach längerer Zeit an, der Sitz ist nicht mehr natürlich, das Tier liegt schlaff mit nur wenig erhobenem Vorderkörper auf dem Bauche. Auf schwache Reize reagiert es gar nicht mehr, auf starke sucht es sich fortzubewegen. Dies geschieht nur mit den vorderen Extremitäten, die hinteren werden nachgeschleift. Bringt man ihn in die Rückenlage, so vermag er sich nicht mehr aufzurichten, sondern beharrt nach mehreren vergeblichen Versuchen regungslos in derselben.

Diese Herabsetzung der Bewegungsfähigkeit nimmt immer mehr zu und befällt auch die vorderen Extremitäten. Schliesslich ist die gesamte Körper-

muskulatur gelähmt und auf keinen Reiz mehr erfolgen Reaktionen. Bei elektrischer Reizung des Ischiadicus werden selbst durch die schwächsten faradischen Ströme deutliche Zuckungen hervorgerufen. Nach Eröffnung des Thorax findet man in mehreren Fällen Stillstand des Herzens in Diastole, in anderen unregelmässige Kontraktionen mit äusserst verlangsamtem Rhythmus und sehr geringer Energie.

Ueber das zeitliche Fortschreiten der Lähmung möge folgende Beobachtung orientieren:

1. 1 U. 13 Min. Injektion von 0,02 g Narceïnhydr. in den Rückenlymphsack eines mittelgrossen Frosches.

1 U. 19 Min. Der Sitz ist unnatürlich schlaff, auf leichte Reizungen erfolgt keine Reaktion, die hinteren Extremitäten werden nicht prompt angezogen.

1 U. 25 Min. Vermag sich aus der Rückenlage nicht aufzurichten. Auf heftige Reize Fluchtversuche mit Hilfe der Extremitäten.

1 U. 35 Min. Die hinteren Extremitäten reagieren auf die stärksten Reize nur durch Zucken der Zehen, die vorderen machen noch Abwehrbewegungen.

1 U. 45 Min. Alle Reaktionen minimal.

2 U. 15 Min. Völlige Reaktionslosigkeit.

Der Frosch erholt sich nicht wieder.

Um der Frage über den Sitz der Lähmung näher zu treten, wurde eine Reihe von Versuchen unternommen, welche zu folgenden Resultaten führten.

Bei faradischerReizung des peripherischenStumpfes des durchschnittenen Ischiadicus treten auch bei ganz schwachen Strömen energische Zuckungen auf. Hierdurch wird bewiesen, dass die Muskeln und die peripherischen motorischen Leitungsbahnen nicht gelähmt sein können. Reizt man den centralen Ischiadicusstumpf, so haben schwache Ströme überhaupt keine Einwirkung, erst bei sehr starken Strömen erfolgt eine Zuckung der anderen Extremität und auch bei direkter faradischer Reizung des Rückenmarks sind verhältnismässig sehr starke Ströme — 100 mm Rollenabstand beim Schlitteninduktorium — nötig, um Zuckungen hervorzurufen. Bei Steigerung der Dosen gelingt es,

die faradische Erregbarkeit des einen Ischiadicus vom centralen Stumpf des andern aus immer mehr herabzusetzen und bei Injektion von 0,05 g ist sie überhaupt nicht mehr vorhanden. Die Durchschneidung der Medulla oblongata ändert nichts an diesem Verhalten. Der Sitz der Lähmung ist somit das Rückenmark, und da zunächst die hinteren, dann die vorderen Extremitäten gelähmt werden, ist dieselbe aufsteigend.

Die Apathie, welche beim Frosch schon so bald nach der Injektion eintritt, ist jedoch nicht einzig und allein auf Rechnung der aufsteigenden Lähmung zu setzen, sie wird vielmehr zum Teil durch cerebrale Wirkung, zum Teil durch peripherische Sensibilitätsstörungen bedingt, welche durch die Injektionen hervorgerufen werden. Die Sensibilitätsstörung scheint bei kleinen Dosen (0,01 g) fast allein vorhanden zu sein, da wir sahen, dass der Frosch seine Bewegungsfähigkeit behalten hatte, aber erst auf stärkere Reize reagierte. Auch bei grösseren Dosen spielt sie eine grosse Rolle, da man verlangsamte Leitung und auch zu dem Bewegungsvermögen in keinem Verhältnis stehende Reaktionslosigkeit fand.

Ja, zu einer Zeit, wo Reizungen der hinteren Extremitäten selbst mit Eisessig und dem ferrum candens nicht die geringste Reaktion zur Folge hatten, konnte man den Frosch zu zweckmässigen Bewegungen veranlassen, wenn man ihn an einem Bein in die Höhe hob. Offenbar war also noch eine, wenn auch beschränkte Bewegungsfähigkeit vorhanden, doch Reizungen entfernter Hautstellen kamen infolge von Widerständen, sei es in den peripherischen oder den spinalen Leitungsbahnen, oder in beiden, nicht zur Perception und konnten so keine Reaktion auslösen. Benutzte man aber als Reiz die Gleichgewichtsstörung, welche ja dem Hirn viel direkter durch Vermittelung der statischen Einrichtungen des Gehörorgans übermittelt wird, so hatte dieser Reiz zweckmässige Bewegungen zur Folge.

Die sensible Lähmung scheint gleichzeitig mit der motorischen im Rückenmarke aufzusteigen, da die

vorderen Extremitäten später als die hinteren befallen werden. Ausserdem scheinen sich aber Widerstände in den peripherischen Leitungsbahnen zu entwickeln. Denn wenn man vor der Injektion die eine Art. iliaca comm. unterbindet, so reagiert das betreffende Bein zwar auch verlangsamt — denn der aufsteigende Reiz hat ja die Widerstände des afficierten Rückenmarks zu überwinden — aber bedeutend früher als das andere. Da eine Affektion der Muskeln und motorischen Nerven ausgeschlossen ist, so müssen sich also in dem Bein, welches der Narceïnhydrazoneinwirkung unterlag, Leitungswiderstände der sensiblen Nerven gebildet haben, von welchen das andere frei blieb.

Während kleine Dosen von 0,01 g nur wenig äussere Erscheinungen machten und die Lokomotion und Sensibilität nicht bedeutend beeinflussten, ist ihre Einwirkung auf die Respiration und Herzthätigkeit sehr auffallend. Die Respirationsfrequenz, welche vor der Injektion im Mittel 62 in der Minute betrug, sank nach der Injektion sehr rapide und betrug nach 23 Min. nur noch 40 i. d. Min. Nach 30 Min. hörten die rhythmischen Atembewegungen auf und an ihre Stelle trat ein regelloses, sich in der Minute einige Male wiederholendes Schnappen, welches mit dem Ausstossen von Luftblasen verbunden war. Nach 40 Min. steht die Respiration völlig, wird jedoch durch Applikation einiger Tropfen Atropin auf 20 Min. wieder hervorgerufen und hört dann wieder auf. Nach einigen Stunden tritt sie wieder ein und ist am folgenden Tage wieder auf 60 i. d. Min. angelangt. Da das Atropin die Atmung wiederherstellte, ist anzunehmen, dass eine Lähmung des Atmungscentrums in der Medulla oblongata eintritt. Bei grösseren Dosen trat die Respirationslähmung noch viel früher ein und wurde dann durch Atropin nicht beeinflusst.

Bei weitem am frühesten aber von allen Organen reagierte auf die Narceïnhydrazoninjektion das Herz. Schon kleine Dosen von 0,01 g riefen nach kurzer Zeit, lange bevor sich Wirkungen auf andere Organe zeigten, eine bedeutende Pulsverlangsamung hervor,

Um Täuschungen zu vermeiden wurde der Frosch vor der Injektion aufgespannt und gefenstert, und dann gewartet, bis sich die durch die Operation hervorgerufene Aufregung gelegt hatte. Erst nachdem mehrere Minuten hindurch konstante Pulszahlen beobachtet waren, wurde die Injektion gemacht. Diese rief in wenigen Fällen eine schnell vorübergehende Steigerung der Pulsfrequenz um einige Schläge hervor, meist zeigte sich fast unmittelbar nach der Injektion ein unregelmässiger Puls, welcher schnell langsamer und weniger energisch wurde. Bemerkenswert ist dabei, dass die Ventrikelkontraktionen sich bedeutend schneller verlangsamten, als die der Atrien, sodass auf eine Ventrikelsystole zwei, dann drei, schliesslich noch mehr Atriensystolen kamen. Bei kleinen Dosen war der Abfall der Pulsfrequenz lange nicht so bedeutend, als bei grösseren, doch die Energielosigkeit der Kontraktionen war bei beiden sehr auffallend. Man sah den Herzmuskel sich langsam kontrahieren und langsam die rote Blutwelle von der Spitze aus den Arterienostien zu gleiten. Da die Atrien sich häufiger kontrahierten und ihr Blut in den Ventrikel pressten, war dieser stark dilatiert. Oft schien es, als ob die Ventrikelsystole erst durch die Blutüberfüllung ausgelöst wurde. Durch die infolge der Ueberfüllung gesteigerten Anforderungen an die Leistungsfähigkeit oder infolge der Ueberdehnung wurde der der Atrioventrikulargrenze benachtbarte Teil des Herzmuskels sehr bald insufficient. Die Kontraktionen durchliefen nicht den ganzen Ventrikel, sondern blieben auf die Spitze beschränkt. Auf die Systole folgte eine ganz unregelmässige Diastole. Der blasse Ventrikel wurde nicht schnell und gleichmässig rot, sondern während die eine Seite noch kontrahiert war, war die andere schon mit Blut gefüllt, und erst allmählich wurde der Ventrikel durch den Druck der Atrien ganz gefüllt. Aus diesem abnormen Widerstande resultierte auch für die Atrien eine starke Dilatation und Ueberfüllung. Trotzdem die Systole so verlangsamt war, stand ihre Dauer doch in keinem Verhältnis zu der der Diastole. Von

Rhythmus war nichts zu bemerken, tiefrot und stark vergrössert lag das Herz da, da lief langsam eine blasse Welle über die Atrien, dann noch eine und wieder eine, langsamer wurde dann der Ventrikel blass, langsam wieder rot und erst nach vielen Sekunden, ja Minuten wiederholte sich derselbe Vorgang. Es gelang, in mehreren Fällen Herzstillstand in Diastole zu beobachten, in anderen fand man nur eine Systole in einem Zeitraum von fünf und noch mehr Minuten, doch trat völliger Herzstillstand nicht ein.

Über die Verschiedenheit der Narceïnhydrazonwirkung je nach den Dosen mögen folgende Versuche orientieren:

2. Mittelgrosser Frosch, Herzbeobachtung.

11 U.	50 Min.	Freilegung des Herzens.
11 —	52 —	Puls 40
11 —	54 —	— 39
11 —	56 —	— 38
12 —	00 —	Injektion von 0,01 g Narceïnhydr.
12 —	01 —	Puls 40
12 —	03 —	— 38
12 —	07 —	— 32
12 —	10 —	— 30
12 —	15 —	— 32
12 —	26 —	— 32
12 —	33 —	— 32
12 —	40 —	— 30
12 —	46 —	— 30
12 —	52 —	— 24
12 —	56 —	— 22
1 —	03 —	— 20

Unter 20 Pulse wurden hierbei nicht beobachtet. Am nächsten Tage war der Puls auf 28 gestiegen.

3. Mittelgrosser Frosch, Herzbeobachtung.

10 U.	28 Min.	Freilegung des Herzens. Der Puls fällt in den nächsten Minuten von 50 auf 44 und bleibt sich dann gleich.
10 —	45 —	Injektion von 0,03 g Narceïnhydr.
10 —	47 —	Puls 44

10 U. 51 Min. Puls 36
10 — 57 — — 32
11 — 03 — — 30
11 — 06 — — 24 sehr unregelmässig.
11 — 11 — — 20
11 — 16 — — 20 Ventrikel setzt häufig aus.
11 — 24 — — 20
11 — 26 — Injektion von 0,01 g Narceïnhydr.
11 — 29 — Puls 16 oberflächl. Kontraktionen, kurze Systole, lange Diastole.
11 — 31 — — 12
11 — 33 — — 7
11 — 37 — — 6
11 — 40 — — 5
11 — 46 — — 3
11 — 50 — — 5 in 2 Min.
11 — 55 — — 3 in 2 Min.
12 — 00 — — 4 in 3 Min.
12 — 12 — — 3 in 3 Min.
12 — 16 — — 3 in 4 Min.
12 — 22 — Injektion von 0,01 g Narceïnhydr.
12 — 33 — Puls 2 in 5 Min.
12 — 40 — — 1 in 5 Min.

Bald darauf Herzstillstand in Diastole.

Der Frage nach der Ursache dieser bedeutenden Pulsverminderung habe ich durch mehrere Versuche näher zu treten mich bemüht. Eine Affektion des Herzmuskels selbst, welche schon nach den Erfahrungen über die Körpermuskulatur unwahrscheinlich sein musste, ist mit Sicherheit auszuschliessen, da die abgeschnittene Herzspitze sich auf Stich oder Druck prompt kontrahierte. Die Lähmung muss also in Veränderungen des nervösen Apparates zu suchen sein. Es fragt sich nun, ob das Hemmungssystem des Vagus oder die excitomotorischen Ganglien des Herzens afficiert sind, oder ob schliesslich eine Mischwirkung vorliegt. Hierüber giebt die Behandlung mit Atropin Aufschluss. Da Atropin die Vagusendigungen lähmt und so die hemmende Wirkung des Vagus ausschaltet,

müsste sofort eine Pulsbeschleunigung eintreten, falls die Pulsverlangsamung durch Vagusreizung zu stande gekommen war. Der Versuch ergab, dass Atropin, welches teils aufs Herz geträufelt, teils in die Bauchhöhle injiciert wurde, gar keinen Einfluss auf die Pulsfrequenz hatte. Hieraus folgt, dass die Lähmung in den autochthonen Herzganglien zu suchen ist.

Wenn wir nun die Narceïnhydrazonwirkung beim Frosch kurz zusammenfassen, erhalten wir folgende Ergebnisse:

1. Eine im Rückenmark aufsteigende motorische Lähmung.
2. Eine Lähmung der peripherischen und spinalen sensiblen Leitungsbahnen.
3. Eine Lähmung des Atmungscentrums in der Medulla oblong.
4. Eine Lähmung der excitomotorischen Ganglien des Herzens.
5. Die Körpermuskulatur, die peripherischen motorischen Nerven und der Herzmuskel werden von der Narceïnhydrazonwirkung nicht betroffen.

Diese Ergebnisse lassen, verglichen mit den Resultaten der Versuche an Warmblütern, zwar erhebliche Verschiedenheiten erkennen, stimmen aber in den wesentlichen Punkten so mit ihnen überein, dass sie sich mutatis mutandis zu einem einheitlichen Bilde sehr wohl vereinigen lassen.

Bei Kaninchen wurde durch die Versuche 0,1 g auf das Kilogramm des Körpergewichts bei subkutaner Injektion als minimale letale Dosis festgestellt. Mit Dosen unter 0,1 wurde ein Todesfall nicht beobachtet, doch trat auch der Tod in allerdings nur vereinzelten Fällen bei 0,1 g noch nicht ein. Im allgemeinen wurde eine grosse Gleichmässigkeit der Wirkung beobachtet, geringe Abweichungen lassen sich durch konstitutionelle Verschiedenheiten der Versuchstiere leicht erklären. Intravenös ist das Narceïnhydrazon nicht gegeben worden, da bei seiner geringen Löslichkeit in Wasser eine so grosse Flüssigkeitsmenge in

das Gefässsystem hätte gebracht werden müssen, dass dadurch Misdeutungen entstehen konnten. Auch per os kam es nicht zur Verwendung, da man bei seiner geringen Löslichkeit eine sehr geringe Resorptionsfähigkeit durch die Darmschleimhaut annehmen musste und daher zu differenten Wirkungen Quantitäten nötig gewesen wären, welche mir nicht zur Verfügung standen.

Bei nicht tötlichen Dosen — 0,06 pro kg — war die Wirkung des Narceïnhydrazons nicht gerade stürmisch. 20 Minuten nach der Injektion zeigte sich ein Abfall der Puls-, ein Anstieg der Atmungsfrequenz. Die Atmung wurde sehr bald frequenter, oberflächlicher, mühsamer. 37 Min. nach der Injektion trat ein ausgesprochener Anfall heftigster Dyspnoe ein. Das Tier gerät in Zuckungen, stemmt die Vorderbeine nach vorn (Orthopnoe), wirft den Kopf auf den stark gekrümmten Rücken und schnappt nach Luft. Die Nüstern sind sehr erweitert, die Augen starr geöffnet, sämtliche Hilfsmuskeln für die Respiration in krampfhafter Thätigkeit. Die Pulsfrequenz ist von 266 in der Minute auf 224 gefallen, die Atmungsfrequenz von 96 auf 184 gestiegen. Der Anfall dauert mit kurzen Unterbrechungen etwa 3 Minuten, dann wird das Tier zusehends ruhiger. Die Pulsfrequenz steigt in 14 Min. auf ihre normale Höhe. Das Tier beginnt von dem Grünfutter, welches ihm vor der Injektion vorgeworfen war, begierig zu fressen. Die Atmung ist zunächst noch sehr aufgeregt, fällt aber allmählich auf ihre normale Frequenz. 65 Minuten nach der Injektion ist die Narceïnwirkung völlig überwunden, das Tier frisst ohne Erregung, läuft umher, kurz, es bietet ganz die Eigenschaften eines normalen Kaninchens.

Viel heftiger sind die Erscheinungen bei tötlichen Dosen. Schon sehr bald nach der Injektion machen sich Zeichen der Resorption bemerkbar. Die Pulsfrequenz fällt in wenigen Minuten um 48 Schläge, die Atmungsfrequenz steigt um 64. Nach 20 Minuten machen sich die ersten Anzeichen der Dyspnoe bemerk-

Eine sehr bemerkenswerte Erscheinung ist die vermehrte Sekretion der Thränen- und Speichelflüssigkeit, welche durch das Narceïnhydrazon hervorgerufen wird. Während ein Thränenfluss fast konstant beobachtet wurde, wenn auch in ziemlich bedeutenden quantitativen Differenzen, so war der Speichelfluss grossen individuellen Variationen unterworfen. Während er häufig nicht zu konstatieren war — vielleicht weil der Speichel verschluckt wurde — war er in anderen Fällen, wo das Tier aufgespannt auf dem Rücken lag und die mechanischen Verhältnisse für das Verschlucken ungünstiger waren, oft ganz enorm gesteigert. Ich wäre geneigt, den Grund in den beständigen Kaubewegungen während der Anfälle zu suchen, welche den Speichelfluss reflektorisch oder durch mechanischen Druck auf die Parotis zu stande bringen könnten, wenn nicht die oft enormen Mengen und der nicht so einfach zu erklärende, gleichzeitige Thränenfluss direkte Reizungen der sekretorischen Nerven wahrscheinlicher machten.

Gleichzeitig mit der konvulsivisch-paretischen Affektion machen sich Störungen der Respiration bemerkbar. Die Atmung wird zunächst oberflächlicher und frequenter, ohne dass dabei das Tier grosse Aufregung zeigte. Allmählich tritt grössere Unruhe ein, die Respiration wird angestrengter, mühsamer und wird durch die Hals- und Nasenmuskulatur unterstützt. Die Dyspnoe steigert sich zu heftigen Paroxysmen, welche die oben beschriebenen Krämpfe auslösen und zum Stillstand der Respiration und damit zum Tode führen. Sicher werden die Krämpfe zum Teil durch die Kohlensäurevergiftung des Körpers infolge der unzureichenden Atmung bedingt, aber nicht allein dadurch hervorgerufen. Denn auch wenn man durch künstliche Respiration mittelst des Rosenthal'schen Apparates für genügende Sauerstoffzufuhr sorgte, traten energische Zuckungen ein. Diese steigerten sich in ihrer Heftigkeit und wurden auch immer häufiger und andauernder, doch vermisste man bei der künstlichen Respiration die scharf umschriebenen

krampfhaften Paroxysmen und auch Tetanus und Opisthotonus, welche sich sonst in einigen Fällen zeigten, wurden nie beobachtet. Der Unterschied war sehr auffallend und kam am besten zur Geltung, wenn man die künstliche Respiration erst einleitete, nachdem die Dyspnoe sehr hochgradig geworden und starke Krämpfe eingetreten waren. Dieser Unterschied ist offenbar auf Rechnung der Dyspnoe und des daraus resultierenden Sauerstoffmangels zu setzen; die Entscheidung über den Grund der auch bei künstlicher Respiration restierenden, doch sehr bedeutenden ataktischen Krämpfe dürfte indes nicht leicht sein. Da die Krämpfe spontan, trotz des Fehlens jedes reflexerregenden Reizes eintraten, wird man die Möglichkeit nicht zurückweisen können, dass die motorischen Ganglien der Grosshirnrinde oder das Krampfcentrum im verlängerten Marke direkt gereizt werden.

Es kann nach diesen Ergebnissen keinem Zweifel unterliegen, dass in der Atmungslähmung die Todesursache zu suchen ist. In der That kann der Tod durch künstliche Respiration sehr lange hinausgeschoben werden. Dass der Stillstand der Atmung die einzige Todesursache ist und nicht etwa das gleichzeitige Versagen anderer lebenswichtiger Organe, geht daraus hervor, dass man nach minutenlangem Aufhören der Atmung durch künstliche Respiration das Tier soweit bringen kann, dass es spontan weiter atmet. Zwar dauert dies nur kurze Zeit und bald tritt wieder Stillstand der Atmung ein, doch ist es durch immer wieder erneute künstliche Atmung gelungen, das Leben des Tieres über 2 Stunden zu erhalten. Auch wenn man es zu völligem Versagen der Respiration mit seinen erschöpfenden Krämpfen nicht kommen lässt, sondern sofort nach der Injektion künstlich respirieren lässt, ist es nur bei Dosen von 0,1 bis 0,15 g pro kg möglich, das Tier dauernd am Leben zu erhalten. Bei Dosen von 0.15 g[1] an lässt sich

[1] Diese Dosis versteht sich nur bei intakten Herznerven. Sind die Vagi durchschnitten, so führen, wie die folgenden Versuche zeigen, schon geringere Dosen zum Tode.

bar. Wieder trat das bei Kaninchen höchst auffallende Schnappen ein, welches fast stets beobachtet wurde und lebhaft an das bei Fröschen beobachtete erinnert. Die dyspnoischen Anfälle werden bald häufiger und dauern länger an. Plötzlich treten heftige konvulsivische Zuckungen auf. Die hinteren Extremitäten werden paretisch, können den Körper nicht mehr tragen, gleiten nach auswärts. Das Tier bemüht sich unter den heftigsten Krämpfen, die Beine wieder unter den Leib zu bringen, aber vergeblich. Es sucht sich durch die vorderen Extremitäten, welche nach vorn gestemmt und etwas gespreizt werden, aufrecht zu erhalten. Einige Minuten gelingt ihm dies, dann gleiten ihm auch diese hinweg und das Tier liegt mit ausgestreckten Extremitäten auf dem Bauch, trotz der heftigen Dyspnoe und der Krämpfe bemüht, das Gleichgewicht zu behalten. Die Krämpfe steigern sich noch mehr, das Tier fällt auf die Seite und schlägt mit den Extremitäten um sich. Jetzt tritt ein kurzdauernder Opisthotonus ein. Der Puls wird darauf unfühlbar und unhörbar. Der Opisthotonus löst sich, an seine Stelle treten wieder die Zuckungen, welche in gleicher Stärke noch etwa 10 Minuten anhalten. Dann werden sie geringer, schliesslich minimal. Die Atmungsfrequenz, welche solange sehr hoch war, fällt rapide. Schliesslich treten nur noch vereinzelte, krampfhafte Atembewegungen ein. 45 Minuten nach der Injektion kommt es zum Exitus letalis. Die Sektion ergiebt Stillstand des Herzens in Diastole. Das rechte Herzohr pulsiert noch langsam, der linke Ventrikel ist sehr schlaff, fast blutleer, der rechte ist mit Blut überfüllt. Die Lungen sind lufthaltig, nicht hyperämisch, Thromben nirgends zu finden.

Wenn wir diese allgemeinen Vergiftungserscheinungen analysieren, so erhalten wir ein von den Beobachtungen am Frosch durchaus abweichendes Bild durch die Zuckungen, welche schon so bald nach der Injektion eintreten. Diese haben zuerst fibrillären Charakter, sie treten in Anfällen auf, während welcher das Tier zusammenschauert und ein Zittern über

seinen Körper hinweggeht. Sie steigern sich mehr und mehr und arten schliesslich in die gleichfalls anfallsweise auftretenden Krämpfe aus, welche dem Tier jede Disposition über seinen Körper nehmen. Dieselben treten in immer kürzeren Zwischenräumen auf, bis schliesslich auf der Höhe eines Anfalls der exitus letalis erfolgt. Auch hier beim Kaninchen wurden Lähmungen erst der hinteren, dann der vorderen Extremitäten beobachtet, welche sich jedoch nicht zur völligen Regungslosigkeit steigern. Immerhin sind sie so stark, dass die Extremitäten den Körper nicht mehr tragen können, sondern auseinandergleiten und in den anfallsfreien Pausen regungslos liegen bleiben. Indessen tritt das paretische Stadium hinter das konvulsivische bedeutend zurück. Es setzt nicht nur später ein, als das letztere, sondern kommt auch nie ausschliesslich zur Geltung, da es beständig auf längere Zeit, als es selbst dauert, von den Konvulsionen unterbrochen wird. Diese sind es, welche dem ganzen Bild der Vergiftungserscheinungen hauptsächlich seinen Charakter geben.

Was die Sensibilität anbetrifft, so wurden die Untersuchungen durch die Krampfanfälle sehr erschwert, da bei den beständigen Zuckungen keine Bewegung auf einen bestimmten Reiz zurückgeführt werden konnte. In den anfallsfreien Pausen zeigte sich zwar bald eine absolute Reaktionslosigkeit gegen jedweden Reiz, doch war die Frage, ob eine etwaige Anästhesie mit Schuld daran war, oder allein die Erschöpfung nach dem so eben überwundenen Anfall und die motorische Lähmung, nicht zu entscheiden. Doch ist es sehr wahrscheinlich, dass hier, wie beim Frosch, eine Mischwirkung vorliegt. Denn eine im Rückenmark aufsteigende motorische Lähmung muss aus der Parese erst der hinteren, dann der vorderen Extremitäten gefolgert werden und auf allgemeine Sensibilitätsstörungen darf man wohl schliessen, da auch bei subkutaner Injektion in den Rücken eine auffallende Anästhesie der Konjunktiva des Auges sich einstellte. Dasselbe verbunden mit Mydriasis und Lichtscheu trat ein, wenn man eine 2 % Lösung direkt ins Auge träufelte.

Eine sehr bemerkenswerte Erscheinung ist die vermehrte Sekretion der Thränen- und Speichelflüssigkeit, welche durch das Narceïnhydrazon hervorgerufen wird. Während ein Thränenfluss fast konstant beobachtet wurde, wenn auch in ziemlich bedeutenden quantitativen Differenzen, so war der Speichelfluss grossen individuellen Variationen unterworfen. Während er häufig nicht zu konstatieren war — vielleicht weil der Speichel verschluckt wurde — war er in anderen Fällen, wo das Tier aufgespannt auf dem Rücken lag und die mechanischen Verhältnisse für das Verschlucken ungünstiger waren, oft ganz enorm gesteigert. Ich wäre geneigt, den Grund in den beständigen Kaubewegungen während der Anfälle zu suchen, welche den Speichelfluss reflektorisch oder durch mechanischen Druck auf die Parotis zu stande bringen könnten, wenn nicht die oft enormen Mengen und der nicht so einfach zu erklärende, gleichzeitige Thränenfluss direkte Reizungen der sekretorischen Nerven wahrscheinlicher machten.

Gleichzeitig mit der konvulsivisch-paretischen Affektion machen sich Störungen der Respiration bemerkbar. Die Atmung wird zunächst oberflächlicher und frequenter, ohne dass dabei das Tier grosse Aufregung zeigte. Allmählich tritt grössere Unruhe ein, die Respiration wird angestrengter, mühsamer und wird durch die Hals- und Nasenmuskulatur unterstützt. Die Dyspnoe steigert sich zu heftigen Paroxysmen, welche die oben beschriebenen Krämpfe auslösen und zum Stillstand der Respiration und damit zum Tode führen. Sicher werden die Krämpfe zum Teil durch die Kohlensäurevergiftung des Körpers infolge der unzureichenden Atmung bedingt, aber nicht allein dadurch hervorgerufen. Denn auch wenn man durch künstliche Respiration mittelst des Rosenthal'schen Apparates für genügende Sauerstoffzufuhr sorgte, traten energische Zuckungen ein. Diese steigerten sich in ihrer Heftigkeit und wurden auch immer häufiger und andauernder, doch vermisste man bei der künstlichen Respiration die scharf umschriebenen

krampfhaften Paroxysmen und auch Tetanus und Opisthotonus, welche sich sonst in einigen Fällen zeigten, wurden nie beobachtet. Der Unterschied war sehr auffallend und kam am besten zur Geltung, wenn man die künstliche Respiration erst einleitete, nachdem die Dyspnoe sehr hochgradig geworden und starke Krämpfe eingetreten waren. Dieser Unterschied ist offenbar auf Rechnung der Dyspnoe und des daraus resultierenden Sauerstoffmangels zu setzen; die Entscheidung über den Grund der auch bei künstlicher Respiration restierenden, doch sehr bedeutenden ataktischen Krämpfe dürfte indes nicht leicht sein. Da die Krämpfe spontan, trotz des Fehlens jedes reflexerregenden Reizes eintraten, wird man die Möglichkeit nicht zurückweisen können, dass die motorischen Ganglien der Grosshirnrinde oder das Krampfcentrum im verlängerten Marke direkt gereizt werden.

Es kann nach diesen Ergebnissen keinem Zweifel unterliegen, dass in der Atmungslähmung die Todesursache zu suchen ist. In der That kann der Tod durch künstliche Respiration sehr lange hinausgeschoben werden. Dass der Stillstand der Atmung die einzige Todesursache ist und nicht etwa das gleichzeitige Versagen anderer lebenswichtiger Organe, geht daraus hervor, dass man nach minutenlangem Aufhören der Atmung durch künstliche Respiration das Tier soweit bringen kann, dass es spontan weiter atmet. Zwar dauert dies nur kurze Zeit und bald tritt wieder Stillstand der Atmung ein, doch ist es durch immer wieder erneute künstliche Atmung gelungen, das Leben des Tieres über 2 Stunden zu erhalten. Auch wenn man es zu völligem Versagen der Respiration mit seinen erschöpfenden Krämpfen nicht kommen lässt, sondern sofort nach der Injektion künstlich respirieren lässt, ist es nur bei Dosen von 0,1 bis 0,15 g pro kg möglich, das Tier dauernd am Leben zu erhalten. Bei Dosen von 0,15 g[1] an lässt sich

[1] Diese Dosis versteht sich nur bei intakten Herznerven. Sind die Vagi durchschnitten, so führen, wie die folgenden Versuche zeigen, schon geringere Dosen zum Tode.

der Tod durch die künstliche Respiration hinausschieben, aber nicht vermeiden. Dies beweist, dass das Narceïnhydrazon auch auf das Herz wirkt, dass aber in der durch den Erstickungstod beschränkten Zeit die Wirkung nicht auf ihren Höhepunkt gelangt und dass auch eine grössere Dosis nötig ist, um dieses Organ zur Lähmung zu bringen.

Die ersten Untersuchungen über die Herzwirkung der Substanz erstreckten sich auf die Pulsfrequenz.

Die Beobachtungen wurden mit Hilfe der Palpation und Auskultation und zwar zunächst an Tieren mit intakten Herznerven angestellt. Nachdem die Tracheotomie gemacht und die Respirationskanüle eingebunden war, um für den Fall des Stillstandes der Atmung sofort mit der künstlichen Respiration bei der Hand zu sein, wartete man, bis die durch die Operation gesteigerte Pulsfreqenz gefallen und regelmässig geworden war. Darauf wurden Injektionen mit steigenden Dosen vorgenommen. Bald nach der Injektion begann die Pulszahl zu fallen. Wenn die ersten Krämpfe eintraten, fand ein geringer Anstieg der Pulsfrequenz statt, der aber bald wieder einem Abfall Platz machte. Unter den sich steigernden Krämpfen wird der Puls jetzt sehr unregelmässig, nicht nur seine Frequenz, sondern auch seine Energie nehmen stetig ab, der Spitzenstoss wird immer schwächer und ist schliesslich nicht mehr palpabel. Auch durch Auskultation ist er bald nicht mehr wahrzunehmen. Nachdem der Puls fast 2 Stunden unhörbar gewesen und in der Zwischenzeit mehrfach Stillstand der Atmung eingetreten, aber durch künstliche Respiration wieder spontane Atembewegungen ausgelöst waren, wurde bei fortgesetzter künstlicher Respiration die Eröffnung des Thorax vorgenommen. Man fand das Herz noch in Thätigkeit, welche sich aber auf sehr verlangsamte, oberflächliche Kontraktionen beschränkte. Es kam nicht mehr zu rhythmischem Wechsel von Systole und Diastole, sondern es gewährte den Anblick, als ob man in einer schlaffen Cyste eine Fluktuationswelle

erregt, welche die schlaffen, kollabierten Wandungen in wellenförmige Bewegung versetzt.

Der Grad der Pulsverlangsamung ist aus folgendem Versuch ersichtlich.

4. Kaninchen von 1110 g Gewicht.

11 U.	00	Min.	Beendigung der Operation: Tracheotomie, Einbinden einer Kanüle in die Trachea.
11 —	10	—	Puls 266
11 —	15	—	— 264
11 —	19	—	— 264
11 —	20		Inj. von 0.175 g Narceïnhydrazon p. kg.
11 —	24	—	Puls 240
11 —	30	—	— 224
11 —	34	—	— 200
11 —	39	—	— 184 Leichte Krämpfe.
11 —	41	—	— 200
11 —	43	—	— 208
11 —	45	—	— 192
11 —	52	—	— 192
11 —	59	—	— 176 Puls schwach palpabel, leise hörbar.
12	01	—	Plötzliche starke Krämpfe, Tetanus, Puls unhörbar, Atmung steht. Nach kurzer künstl. Resp. spontane Atembewegungen. Puls wieder hörbar.
12 —	07	—	Puls 168
12 —	11	—	— 160 Heftige Anfälle von Dyspnoe, Puls äusserst leise.
12 —	18	—	Puls 144. Heftige Krämpfe.
12	25	—	Puls sehr unregelmässig, leise, langsam, genaue Zählung nicht möglich.
12 —	30	—	Puls unhörbar, nicht palpabel.
1 —	38	—	Stillstand der Atmung. Nach künstl. Resp. wieder spontanes Atmen.
1 —	45	—	Desgl.
1 —	52	—	Desgl.
2 —	15	—	Eröffnung des Thorax: Das Herz zeigt äusserst verlangsamte u. abgeschwächte Kontraktionen.

Es galt nunmehr zu entscheiden, worauf diese bedeutenden Veränderungen der Pulsfrequenz zurückzuführen seien, ob eine Affektion der Hemmungsnerven des Herzens, oder seiner Acceleratoren, oder eine Kombination von Wirkungen vorlag. Waren die nervösen Hemmungsorgane des Herzens im Spiele, so konnte nur eine Reizung derselben Pulsverlangsamung herbeiführen. Über den Sitz der Reizung gab es verschiedene Möglichkeiten. Er konnte central im Vaguskern in der med. obl., oder peripherisch in den Vagusendigungen und den Hemmungsganglien innerhalb des Herzens gesucht werden. Zur Ergründung dieser Frage wurde bei einem Kaninchen nicht nur die Tracheotomie ausgeführt, sondern auch die Nervi vagi frei präpariert und auf gewachste Seidenfäden genommen, aber noch nicht abgebunden. Dann wurde injiciert und nachdem die Pulsfrequenz ziemlich weit gesunken war, wurden die Vagi möglichst hoch abgebunden und durchschnitten. Sofort trat darauf ein Anstieg der Pulsfrequenz ein. Dieser erreicht jedoch keineswegs die normale Höhe, hielt auch nicht lange an. Nach kurzer Zeit begann der Puls wieder langsamer zu werden, zugleich nahm auch seine Energie ab und der Tod liess sich nicht vermeiden.

5. Kaninchen von 1020 g Gewicht.

10 U. 25 Min. Operation (s. o.) beendet.
10 — 35 — Puls 256
10 — 45 — — 256
10 — 55 — Inj. von 0,1 g Narceïnhydrazon p. kg.
10 — 59 — Puls 256
11 — 03 — — 232
11 — 09 — — 240
11 — 14 — — 224
11 — 19 — — 192
11 — 26 — — 192 heftige Krämpfe.
11 — 33 — — 184
11 — 38 — — 176
11 — 40 — Durchschneidung der Vagi.
11 — 41 — Puls 216
11 — 45 — — 224

11 U. 50 Min. Puls 216
11 — 53 — — 200
11 — 59 — — 184 bald darauf unhörbar.
12 — 10 — Exitus letalis, Herzstillstand in Diastole, Herz schlaff, linker Ventrikel wenig, rechter stark gefüllt.

Aus diesem Versuch folgt, dass eine Reizung des Vaguskernes vorlag, da nach Ausschaltung desselben durch die Durchschneidung die Pulsfrequenz stieg. Diese Reizung ist aber nur sehr gering und genügt nicht, um den Herzstillstand zu erklären, welcher trotz der Vagusdurchtrennung eintritt.

Es wäre nun möglich gewesen, dass ausserdem eine Reizung der Vagusendigungen im Herzen vorlag. Auch diese mussten also ausgeschaltet werden, wenn man ihren Einfluss feststellen wollte. Hierzu wurde der Versuch in folgender Weise angeordnet: Man führte, wie beim vorigen Versuch, die Tracheotomie aus und nahm die Vagi auf einen gewachsten Faden, dann präparierte man die Vena jugularis frei und band eine Injektionskanüle in dieselbe ein. Darauf wurde injiciert, die Pulsverlangsamung abgewartet und durch Vagusdurchtrennung der Vaguskern in der Medulla oblongata ausgeschaltet. Die Pulsfrequenz stieg infolge der Durchschneidung und fiel dann wieder. Lag der Grund dieses Abfalls in einer Reizung der Vagusendigungen im Herzen, so musste nach Atropininjektion, wodurch bekanntlich die Vagusendigungen gelähmt werden, wieder ein Anstieg der Pulsfrequenz eintreten. Dies war der Fall:

6. Kaninchen von 1050 g Gewicht.
10 U. 57 Min. Beendigung der Operation.
Puls dauernd 256 p. min.
11 — 13 — Inj. v. 0,08 g Narceïnhydrazon p. kg.
11 — 16 — Puls 256
11 — 21 — — 248
11 — 26 — — 240
11 — 34 — — 224
11 — 37 — — 208 Zuckungen.
11 — 41 — — 200

11 U. 42 Min. Puls 192 sehr leise, heftige Zuckungen.
11 — 43 — Durchschneidung der Vagi.
11 — 44 — Puls 240 Herztöne lauter.
11 — 45 — — 232
11 — 47 — — 216
11 — 48 — — 208
11 — 49 — — 192 Puls wieder sehr leise, heftige Dyspnoe, Röcheln, Zuckungen.
11 — 51 — Inj. v. 0,01 g Atrop. sulf. intravenös.
11 — 52 — Puls 176
11 — 54 — — 208 Herztöne bedeutend lauter.
11 — 56 — — 224
11 — 59 — — 216
12 — 02 — — 208
12 — 15 — Einleiten der künstl. Resp.
12 — 20 — Puls 200
12 — 24 — — 176 sehr leise.
12 — 35 — — unhörbar.
12 — 40 — Heftige Krämpfe.
1 — 00 — Die A. carot. comm. ist ausserordentlich kollabiert, sie macht 120 Pulse.
1 — 45 — Die Carotis pulsiert nur noch äusserst langsam.

Wir sehen aus diesem Versuch, dass der Anstieg der Pulsfrequenz nach Atropininjektion wiederum kein dauernder ist, dass vielmehr nach kurzer Zeit trotzdem die Zahl und Energie der Herzkontraktionen beständig abnimmt. Wenn auch der Herzstillstand in der Beobachtungszeit nicht eintrat, so war doch die Pulsation der Carotis schliesslich so minimal, dass nach den früheren Erfahrungen der Herzstillstand sicher zu erwarten war. Da auch nach Ausschaltung des gesamten Vagus der Puls beständig schlechter wurde, so ist erwiesen, dass für den Herzstillstand die Reizung der Vagi nicht ausschlaggebend ist. Man muss also ausserdem lähmende Wirkungen des Narceïnhydrazons auf die Acceleratoren und automatischen Herzganglien annehmen. Und zwar folgt die Lähmung der Acceleratoren aus der Pulsverlangsamung, die der automatischen Ganglien aus der Arhytmie und

zunehmenden Energielosigkeit der Herzkontraktionen. Eine Lähmung des Herzmuskels selbst darf man wohl nach den Beobachtungen am Frosch ausschliessen.

Alle diese Ergebnisse werden durch die kymographischen Kurven des Zeichenapparates des neuen Cowl-Gad'schen Manometers aufs beste bestätigt und nach vielen Richtungen erweitert. Die diesbezüglichen Versuche wurden, wie die vorigen, zunächst an Tieren mit intakten Herznerven, dann mit Vagusdurchschneidung, schliesslich mit Vagusdurchschneidung und folgender intravenöser Injektion von Atropin angestellt. Ausserdem aber wurde, um über den Blutdruck nähere Auskunft zu erhalten, während der Aufzeichnungen mehrmals die Bauchaorta dicht unterhalb des Zwerchfells komprimiert. Um schliesslich die Wirkung der Muskelthätigkeit auf das Herz völlig auszuschliessen, wurde in einem Versuche das Tier durch Curare immobilisiert. Sämtliche Versuche wurden mit künstlicher Respiration eingeleitet, um mit Sicherheit jeden Einfluss der Dyspnoe und Kohlensäureüberladung zu vermeiden.

Nachdem die Tiere tracheotomiert und nach Massgabe der einzelnen Versuche präpariert waren, wurde ihnen eine Glaskanüle in die Arteria carotis eingebunden und diese vermittelst einer 25 % Magnesiumsulfatlösung, welche die Gerinnung des Blutes verhindern soll, mit einer Metallmembran in Verbindung gebracht, auf welche nun alle Druckschwankungen im Gefässsystem direkt einwirken. Durch ein auf der Membran ruhendes Strohhebel werden diese Druckschwankungen auf einen, durch ein Werk gedrehten, berussten Cylinder geschrieben und können so fixiert werden. Dieser von Cowl und Gad angegebene „Blutwellenschreiber" zeigt nicht nur die Pulsfrequenz genau an, sondern er giebt auch über die Höhe des mittleren Blutdrucks und die Höhe und Beschaffenheit der Pulswelle Aufschluss. Der Blutdruck, den der Apparat anzeigt, kann durch Calibrieren mit einem Quecksilber-Manometer auf Millimeter Quecksilber übertragen werden.

Die Ergebnisse dieser Aufzeichnungen können am besten an der Hand der folgenden tabellarischen Zusammenstellungen aus zwei einschlägigen Versuchen übersehen werden. Der erstere wurde mit Vagusdurchschneidung und Atropininjektion unternommen. Er fasst also sämtliche an Herznerven vorgenommene Operationen zusammen. Aus diesem Grunde und auch, weil die während der Aufzeichnungen nötigen Präparationen immerhin doch einige Zeit in Anspruch nahmen, war es wünschenswert, die Pulsverlangsamung nicht allzu stürmisch auftreten zu lassen. Daher kamen hier keine tötliche Dosen zur Anwendung. Die zweite Tabelle registriert einen Versuch, welcher mit Curarisierung des Tieres unternommen wurde. Er zeichnet sich, da die Krämpfe völlig fehlen, durch besonders schöne und gleichmässige Kurven aus. Er wurde mit einer tötlichen Dosis Narceïnhydrazon angestellt und ist also besonders geeignet, die Wirkung des Narceïns auf das Herz ohne jede Beeinflussung durch andere Umstände von der Injektion bis zum Tode zu illustrieren. Ausserdem wurde bei ihm auch die Kompression der Bauchaorta vorgenommen.

Tabelle 1.

Kaninchen von 1380 g Gewicht.

Uhr	Kurve	Pulsfrequ.	Höhe in Hg mm		Bemerkungen.
			des Blut-druks	der Puls-welle	
12,15	1	240	123	30-32	Nach Beendigung der Operation. Normale Kurve.
12,30	2	250	123	30	desgl.
12,40					Inj. von 0,09 g Narceïnhydrazon pro kl.
12,45	3	240	122	30	Starker Einfl. d. Respirat. auf d. Kurve.
1,00	4	220	117	28	Zuckungen, Puls bisweilen dikrot.
1,10	5	203	117	30	Dikrotismus noch ausgesprochener.
1,25	6	206	119	30	Geringer Anstieg, sonst stat. id.
1,35	7	196	120	28	desgl.
1,43	8	200	116	26	heftige Zuckungen.
1,50	9	184	110	24-26	desgl.
1,53					Durchschneidung der Vagi.
1,54	10	208	122	27	Dikroter Puls.
2,15	11	200	120	24	Puls bisweilen anakrot.
2,45	12	172	95	28-30	Starke Zuckungen, Puls bisweilen monokrot, abgerundete Spitzen.
2,48					Inj. von 0,01 g Atropin. sulfur.
2,49	13	150	56	16-25	Nicht mehr monokroter Puls, schwach. Rückstoss.
2,52	14	154	70	16-30	desgl.
2,55	15	160	85	19-30	desgl.
2,57	16	164	83	10-32	Kurve sehr unregelmässig.
2,59	17	164	96	16-35	desgl.
3,05	18	156	80	10-22	Rapider Fall des Blutdrucks, Puls häufig monokrot.
3,11	19	154	76	12-20	Schwach. Rückstoss, ähnl. wie Kurve 13.

Die Tabelle zeigt also wieder einen bedeutenden, bei der geringen Dosis (0,09) natürlich nicht extremen Abfall der Pulsfrequenz. Nach der Durchschneidung der Vagi tritt ein plötzlicher Anstieg ein, welcher wieder einem Abfall weicht. Nach Atropininjektion steigt die Pulszahl nochmal, hält sich aber wiederum nicht auf ihrer Höhe, sondern beginnt aufs neue zu sinken. Genau analog verhält sich der Blutdruck. Damit werden die früheren Angaben durchaus bestätigt. Zugleich ergeben sich aber interessante Aufschlüsse über die Wirkung der Vagusausschaltung auf die Energie der Ventrikelsystolen. Die Pulswelle fällt natürlich mit dem Blutdruck im allgemeinen, bleibt aber zunächst äusserst gleichmässig. Erst von der Vagusdurchschneidung an zeigen sich immer bedeutendere Schwankungen, welche in maximo eine Differenz von 22 mm Quecksilber, d. h. 30 g Seitendruck auf das Quadratcentimeter ergeben. Unter der Atropineinwirkung steigen nur die oberen Grenzen der Druckhöhe der Pulswellen. Die Unregelmässigkeit der Pulswellen ist nicht etwa eine Folge der Krämpfe, da die Kurven, wenn nicht extra bemerkt, in den krampffreien, paretischen Pausen aufgenommen wurden. Auch ist sie keine Folge der Narceïnhydrazonwirkung, da sie in Tabelle 2, welche jene am reinsten darstellt, vermisst wird.

Es war nun noch fraglich, ob der bei grösseren Dosen noch beträchtlichere Abfall des Blutdrucks allein auf ein Sinken der Kontraktionsenergie zu beziehen sei, oder ob zugleich durch Lähmung der vasomotorischen Nerven die Gefässwandungen erschlafften und dadurch zu der Druckverminderung beitrugen.

Hierüber giebt die folgende Tabelle Aufschluss.

Tabelle 2.

Kaninchen von 1500 g Gewicht.

Uhr	Kurve	Pulsfrequ.	Höhe in Hg mm		Bemerkungen.
			des Blut-druks	der Puls-welle	
12,00	1	240	104	31	Normale Kurve, sehr steile Schenkel.
12,08	2	256	108	28	nach Einleiten der künstl. Respirat.
12,10					Nach Inj. von 0,01 g Curare sehr unregelmässiger Blutdruck.
12,20	3	188	104	22	Blutdruck noch nicht gleichmässig, Puls mehrfach anakrot
12,30					Inj. von 0.15 g Narceïnhydrazon p. kg.
12,32	4	200	95	20	Kein Anakrotismus.
12,39	5	156	92	20	Energischer Rückstoss, sonst stat. id.
12,45	6	152	102	18	Puls teilweise dikrot.
12,50	7	140	70	20	Plötzlicher rapider Abfall des Blutdr.
1,00	8	156	68	18	Dikrotismus verschwunden.
1,19	9	172	64	20	Rückstoss schwächer.
1,23	10	180	60	22	status idem.
1,28	11	180	50	20	Pulsus dicrotus.
1,34	12	168	42	19	status idem.
1,40	13	164	40	19	Puls am Anfang monokrot.
1,46	14	164	40 88 35	10 15 8	Mit Kompression der Aorta. [1]
1,49	15	142	32 80 30	8 12 6	desgl.
1,53	16	118	25 60 20	4 6 3	desgl.
1,57	17				Der Blutdruck erhebt sich nur während der äusserst langsamen Kontraktionen wenige mm. üb. 0. Bald darauf Exit. let.

[1] Die drei Angaben über die Höhe des Blutdrucks und der Pulswelle der Kurven 14—16 beziehen sich auf die Zeit vor, während und nach der Kompression der Bauchaorta.

Wir erhalten hier einen beständigen Abfall der Pulsfrequenz, nur die Kurven 8—10 lassen einen geringen Anstieg erkennen. Auch der Blutdruck nimmt immer mehr ab, doch im Verhältnis viel schneller als die Pulsfrequenz. Schon dies macht es wahrscheinlich, dass der Grund davon nicht allein im Herzen zu suchen ist. In der That finden wir, dass der Blutdruck auf mehr als das Doppelte steigt, wenn man die Bauchaorta komprimiert. Ebenso wie die excitomotorischen Nerven des Herzens sind also die vasomotorischen des Gefässsystems gelähmt. Sie rufen durch ihre Lähmung eine solche Erschlaffung der Gefässwandungen hervor, dass dadurch in maximo eine Druckverminderung von 48 mm Hg. = 55,3 g auf das Quadratcentimeter hervorgerufen wird.

Auch die Höhe der Pulswelle fällt mit dem Blutdruck, doch wurden hier völlig die Unregelmässigkeiten vermisst, welche Tabelle 1 aufweist. Dieselben sind also nicht etwa eine Folge der Narceïnwirkung, sondern der Vagusdurchschneidung gewesen.

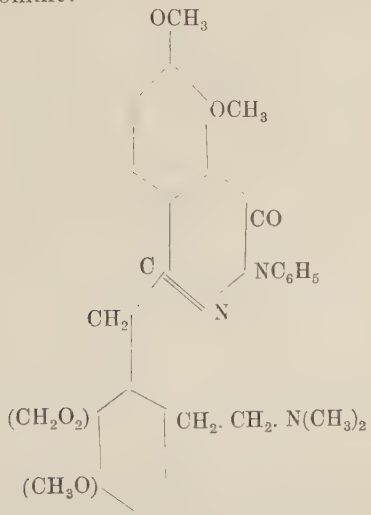
Die Wirkung des Narceïnhydrazons auf Warmblüter gestaltet sich demgemäss folgendermassen:

1. Lokale Reizungen werden durch die subkutanen Injektionen nicht hervorgerufen.
2. Dosen von 0,1 g pro kg sind fast ausnahmslos tötlich, geringere wirken auf die Respiration und Herzthätigkeit sehr energisch ein.
3. Reizung der kortikalen motorischen Centren im Grosshirn oder des Krampfcentrums im verlängerten Marke führt zu heftigen Konvulsionen.
4. Lähmung des Rückenmarks bewirkt Ataxie und Parese.
5. Das Atmungscentrum wird zuerst gereizt, dann gelähmt.
6. Infolge einer centralen und peripherischen Reizung des Vagus und einer Lähmung der acceleratorischen Nerven des Herzens wird die Pulsfrequenz durch entsprechende Dosen dauernd bis zum Herzstillstand herabgesetzt.
7. Durch Erschlaffung der Herzkontraktionen und

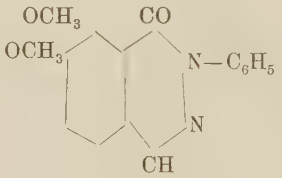
8. Durch Erschlaffung der Gefässwände wird der Blutdruck bis auf Null herabgesetzt.
9. Der Tod erfolgt durch Respirationslähmung, kann aber bei Dosen von 0,15 g pro kg an durch künstliche Atmung nicht aufgehalten werden, da in einiger Zeit Herzstillstand eintritt.

Diese Ergebnisse eröffnen wohl kaum die Aussicht auf eine medikamentöse Verwendung des Narceïnhydrazons, da seine giftige Wirkung so allgemein ist, dass es sich nicht auf ein bestimmtes Organ anwenden lässt. Ich habe versucht, den Einfluss des Narceïnhydrazons auf die Körpertemperatur bei Kaninchen zu untersuchen, habe aber ganz unzuverlässige Resultate erhalten, die allerdings zum Teil auf die Schwierigkeit, bei Kaninchen Fieber zu erzeugen, zurückzuführen sind. In einem Falle, wo es mir gelungen war, ein Fieber von 40,5 Centrigraden zu erzielen, sah ich keine antifebrile Einwirkung des Narceïns.

Ein dem Narceïnphenylhydrazon chemisch nahestehender Körper ist das zuerst von Liebermann dargestellte Opiansäurephenylhydrazon. Während dem ersteren nach Freunds Feststellungen folgende Konstitution zukommt:



fehlen dem Opiansäurephenylhydrazon die um den untersten Ring gruppierten Atomverbindungen. Ihm kommt somit folgende Konstitution zu:



Das Präparat ist in Wasser nicht löslich und wurde daher durch Sulfonieren löslich gemacht. Zur Untersuchung gelangte ein sehr leicht in Wasser mit gelber Farbe lösliches Natriumsalz der betreffenden Sulfosäure. Es wurden erst bei Fröschen, dann bei Kaninchen Injektionen mit steigenden Dosen gemacht, doch konnte eine differente Einwirkung nicht konstatiert werden. Dieser auffallende Mangel an Wirkung ist also offenbar auf Rechnung der fehlenden Atomgruppen zu setzen.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh. Medic.-Rat Prof. Dr. Liebreich für die Ueberweisung des Versuchsmaterials, Herrn Dr. Langgaard und Herrn Dr. Freund für ihren freundlichen Rat bei der Verfertigung dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Thesen.

I.

Bei Darmocclusion ist ein frühzeitiges Operieren durchaus indiciert.

II.

Die Fragmentatio myocardii ist als eine agonale Erscheinung aufzufassen.

III.

Die Lues steht zur Tabes in keinem ätiologischen Verhältnis, höchstens kann sie schwächend auf ein disponiertes Nervensystem wirken.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Walter Wendel, evangelischer Konfession, wurde als Sohn des Kaufmanns Paul Wendel am 30. Sept. 1872 zu Potsdam geboren. Er besuchte von Michaelis 1878 bis Weihnachten 1881 das Friedrichsgymnasium zu Berlin, von Neujahr 1882 an das Kaiserin-Augusta-Gymnasium zu Charlottenburg, welches er Ostern 1890 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Am 14. April a. e. an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin immatrikuliert, studierte er daselbst 8 Semester. Er bestand am 13. Februar 1892 das Tentamen physicum, am 19. Januar 1894 das Tentamen medicum, am 26. Januar a. e. das Examen rigorosum. Von Ostern bis Oktober 1892 genügte er seiner Dienstpflicht mit der Waffe in der 11. Komp. Königin-Elisabeth-Garde-Grenadier-Regiments Nr. 3.

Er besuchte die Vorlesungen, Kliniken, Kurse der Herren: v. Bardeleben, v. Bergmann, du Bois-Reymond, Ebbinghaus, Fritsch, Gerhardt, Hartmann (†), Hertwig, v. Hofmann (†) Klemperer, Koser, Kundt, Langgaard, Leyden, Liebreich, Olshausen, Pfeiffer, Pinner, Preyer, Rubner, Schlange, Schrader, F. E. Schulze, Schweigger, Schwendener, Senator, Sonnenburg, H. Virchow, R. Virchow, Waldeyer, J. Wolff.

Allen diesen seinen hochverehrten Lehrern spricht Verfasser seinen wärmsten Dank aus.